

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/089947 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 413/14**, 413/12, 405/14, 405/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003306

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. März 2004 (29.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 103 16 081.7 8. April 2003 (08.04.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MORPHOCHEM AG** [DE/DE]; Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie, Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HUBSCHWERLEN, Christian** [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480 Durmenach (FR). **SURIVET, Jean Phillippe** [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300 Saint-Louis (FR). **ZUMBRUNN, Cornelia** [DE/CH]; Alemannengasse 57, CH-4058 Basel (CH).

(74) Anwälte: **FORSTMAYER, Dietmar usw.**; Boeters & Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

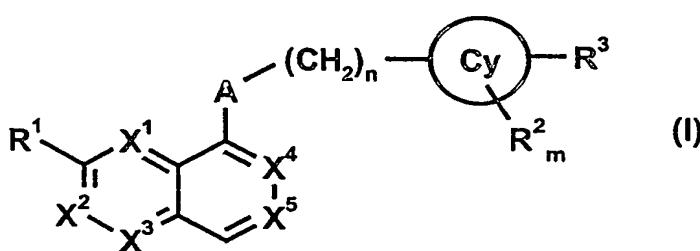
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

WO 2004/089947 A2

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING AN ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER AKTIVITÄT



(57) Abstract: The invention relates to novel antibacterial compounds of formula (I). Said compounds are of interest, inter alia, as topoisomerase IV (topo IV) and DNA gyrase inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige antibakterielle Verbindungen der Formel (I). Diese Verbindungen sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

JC20 Rec'd PCT/PTO 18.OCT.2005  
Neue Verbindungen mit antibakterieller Aktivität

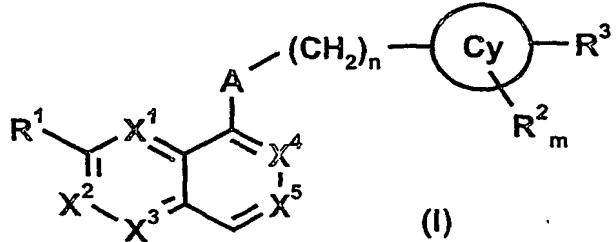
In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; *Chemother. J.* 2002, 11, 12-26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; *Clin. Infect. Dis.* 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115)

Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistant, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistant ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin - United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565-567*).

Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige Verbindungen mit antibakterieller Aktivität. Diese Verbindungen sind unter anderem als Inhibitoren von Topoisomerase IV (Topo IV) sowie von DNA Gyrase von Interesse.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



5 wobei

A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH, eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

10

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  und  $X^5$  unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel  $CH$  oder  $CR^4$  sind,

15

Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-, eine Arylen- oder eine Heteroarylengruppe ist.

20

$R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-, eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

25

die Reste  $R^2$  unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,

Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste R<sup>2</sup> zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

R<sup>3</sup> ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R<sup>4</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 25 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-30 Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder

verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, 5 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

10 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

15 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, 20 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, 25 Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxy carbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln  $R^a-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-Y^a-$ , 30  $R^a-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-CS-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-Y^a-$ ,  $R^a-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$ ,

$R^a$ -O-CS-N( $R^b$ )-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-O-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-N( $R^c$ )-Y<sup>a</sup>- ,  
 $R^a$ -O-CS-O-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CO-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -CO-S-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CO-N( $R^b$ )-Y<sup>a</sup>- ,  
 $R^a$ -N( $R^b$ )-CO-S-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CO-O-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -O-CO-S-Y<sup>a</sup>- ,  
 $R^a$ -S-CO-S-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CS-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -CS-S-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CS-N( $R^b$ )-Y<sup>a</sup>- ,  
5  $R^a$ -N( $R^b$ )-CS-S-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -S-CS-O-Y<sup>a</sup>- ,  $R^a$ -O-CS-S-Y<sup>a</sup>- , wobei  $R^a$   
ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-  
oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe;  $R^b$  ein Wasserstoffatom,  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkinylgruppe;  $R^c$  ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
10 eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe;  $R^d$  ein  
Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-  
oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe und Y<sup>a</sup> eine direkte Bindung,  
eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylen- oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkinylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe  
15 mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder  
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome  
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für  
Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,  
n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,  
20 Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,  
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino,  
Methyl-aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-  
Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl,  
Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy,  
25 Acetoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-  
Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele  
für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-,  
Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-  
gruppen.

30

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte  
oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl)  
cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt

1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen 5 ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexenon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die 10 Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4.5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalinyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

15

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, 20 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei 25 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyran-, 30 Tetrahydrofuryl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, 5 Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevor-zugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkyl-gruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome 10 enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein 15 oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 20 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, 25 Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

30 Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Koh-

lenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind.

5 Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyl-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische 10 Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel- 15 Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3- 20 Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

25 Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Aryl- 30 alkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-cycloalkyl- und Alkylaryl-cycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin,

Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein 5 oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cyclo-alkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-,  
Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-,  
Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocyclo-  
alkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-,  
Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylhetero-  
alkyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-,  
Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-

yl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylhetero-cycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Hetero-arylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkyl-heterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen 5 gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydro-isochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

10

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in 15 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich 20 auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 25 Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Heteroalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> Heterocycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> Heteroaryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> Aralkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

30 Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des

weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren 5 Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})\text{CH}_2$ , 10  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ,  $\text{NHCO}$ ,  $\text{CONH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$  ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei drei, vier oder fünf der Gruppen  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  und  $\text{X}^5$ , 15  $\text{CH}$ -Gruppen sind.

Wiederum bevorzugt ist  $\text{R}^1$  eine  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyloxy}$ - oder eine  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Heteroalkyloxygruppe}$ , wobei ein oder mehrere Wasser- 20 stoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

Besonders bevorzugt ist  $\text{R}^1$  eine Methoxygruppe.

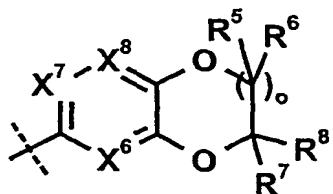
Wiederum bevorzugt ist  $\text{R}^2$  eine Hydroxy-, eine  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$  25 Alkyl-,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Heteroalkyl-}$  oder eine  $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-Heteroaralkyl-}$  gruppe.

Weiter bevorzugt ist  $\text{R}^3$  eine Heteroalkylcycloalkyl- oder 30 eine Heteroaralkylgruppe.

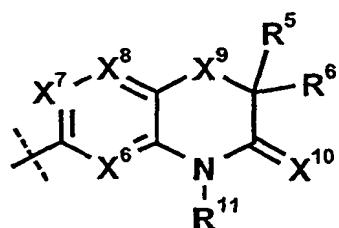
Besonders bevorzugt ist  $\text{R}^3$  eine Gruppe der Formel  $-\text{B}-\text{Y}$ , wobei B eine Alkylen- (insbesondere eine  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylen-}$  gruppe), Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Hetero-

alkylengruppe (insbesondere eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Heteroalkylengruppe) ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe (insbesondere eine Heterocycloalkyl- oder eine Arylheterocycloalkylgruppe) ist.

Wiederum bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen auf



oder

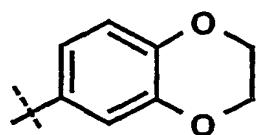


10

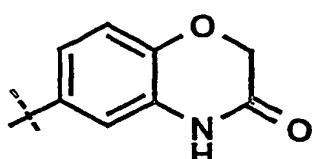
wobei X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> und X<sup>8</sup> unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR<sup>9</sup> sind, X<sup>9</sup> und X<sup>10</sup> unabhängig voneinander Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Gruppen der Formel NR<sup>10</sup> sind, o gleich 0, 1 oder 2 ist, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind und R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind.

15

Besonders bevorzugt weist Y eine der folgenden Strukturen auf:



oder

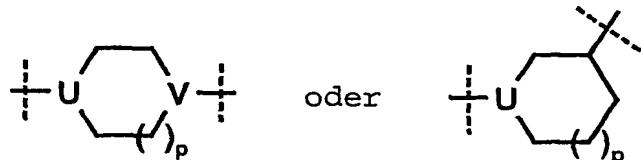


20  
25 Weiter bevorzugt hat der Linker -A-(CH<sub>2</sub>)- eine Kettenlänge von 2 oder 3 Atomen.

Des weiteren bevorzugt ist  $R^4$  ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy-, oder eine  $C_3$ - $C_6$ -Dialkylaminomethylgruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

Wiederum bevorzugt ist Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen.

Besonders bevorzugt ist Cy eine Gruppe der Formeln



wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $CH$  oder  $COH$  ist und V ein Stickstoffatom oder eine  $CH$ -Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist. An diese Gruppe können die Substituenten jeweils sowohl equatorial als auch axial gebunden sein.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie

5 Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure.

Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder

10 Erdalkaliscalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze.

15 Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygrokopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als

20 optisch reine Verbindungen vorliegen.

25 Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

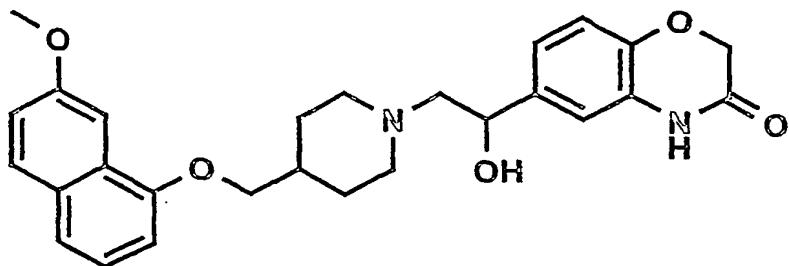
Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder 5 einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte 10 Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, 15 Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, 20 Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, 25 Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann 30 man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet

sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur 5 Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe 10 beinhalten.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen 15 variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen 20 Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

Beispiel 1: (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

5 Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.14 g; 4.3 mmol) in THF (5 ml) wurde tropfenweise Diethyazodicarboxylat (755mg; 4.3 mmol) zugetropft. 4-Hydroxymethyl-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester (850 mg, 3.95 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 7-methoxy-1-naphthol

10 (synthetisiert analog Aust. J. Chem. 1993, 46, 731) (668 mg; 3.95 mmol). Die gelbe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und mittels Säulenchromatographie an Silica Gel (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.11g (76%) eines farblosen Oels.

15

MS (ESI<sup>+</sup>): 372.3 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin

20 Eine Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidine-1-carbonsäure tert-butyl ester (1.11 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und während zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am

25 Rotationsverdampfer eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit conc. Ammoniaklösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt.

Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

5 Ein Gemisch aus 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin (271 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser 10 gegossen und mit EtOAc extrahiert. Organische Phasen mit NH<sub>4</sub>Cl Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der kristalline Rückstand wurde mit MeOH und EtOAc verrührt und abgenutscht. Man erhielt 250 mg (52%) reines Produkt.

15

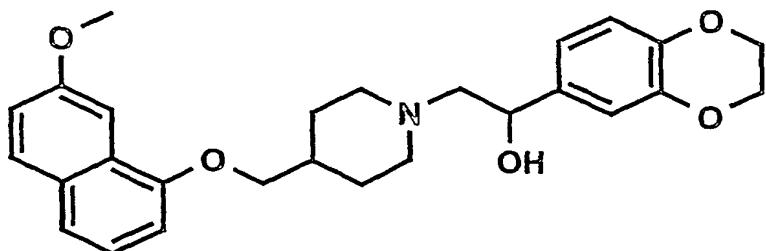
MS (ESI<sup>+</sup>) 461 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-20 benzo[1,4]oxazin-3-on

Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (150 mg) in EtOH (2 ml) wurde mit NaBH<sub>4</sub> (1 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das 25 Reaktionsgemisch wurde eingeengt, in Wasser aufgenommen und die weissen Kristalle abgenutscht und unter Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 140 mg reines Produkt.

30

Beispiel 2: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxyethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon



Synthese von 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin

5

In einem 50ml Rundkolben wurde 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde (1g, 6.09 mmol) in Acetonitril (15 ml) gelöst, Trimethylsulfoniumjodid (1.28g, 6.28 mmol) und KOH (2.4 g) und einige Tropfen Wasser dazugegeben und 1.5h bei 60°C rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Hex1:EE1 chromatographiert. Man erhielt 1g (100%) reines Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.80-6.77 (m, 3H); 4.27 (s, 4H); 3.78 (dd,  $J=2.61, 4.02, 1\text{H}$ ); 3.11 (dd,  $J=4.02, 5.4, 1\text{H}$ ); 2.79 (dd,  $J=2.61, 4.5, 1\text{H}$ )

Synthese von (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanon

Zu einer Lösung von 4-(7-Methoxy-naphthalen-1-yloxymethyl)-piperidin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und

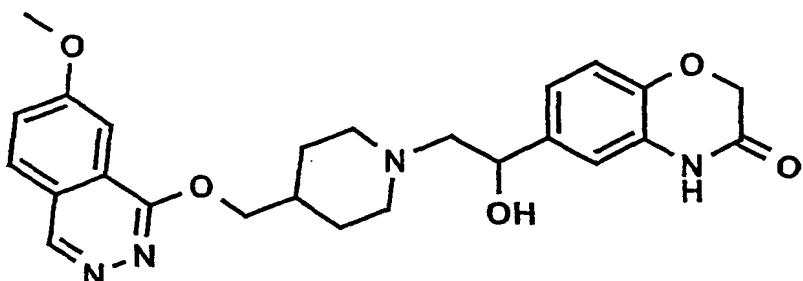
Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 62.5 mg (38%) als beigen Schaum.

MS (ESI<sup>+</sup>) 450.5 [M+H<sup>+</sup>]

10

Beispiel 3: (R,S)-6-(1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

15



Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazin

Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-phthalazin-1-on (2.2 g, 12.5 mmol, hergestellt wie in J. Am. Chem. Soc 1924, 1889 20 beschrieben) und POCl<sub>3</sub> (10 ml) wurde während 6h zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl<sub>3</sub> wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Organische Phase mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und 25 eingeengt. Das Produkt wurde mittels Säulen-chromatographie (hex/EtOAc 1:1) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.33 (s, 1H); 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.58 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H); 4.0 (s, 3H)

5 MS (ESI<sup>+</sup>) 195/197 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von 4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

10 Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (475 mg, 2.2 mmol) in DMF (10 ml) wurde mit NaH Dispersion (55%, 96 mg) versetzt und 5 Minuten röhren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-phthalazine (430 mg; 2.2 mmol) in DMF wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch während 4h bei Raumtemperatur 15 gerührt, mit EtOAc und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (EtOAc) gereinigt. Es wurden 709 mg (86%) erhalten.

20

MS (ESI<sup>+</sup>) 374.5 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin

25 Die BOC Gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM entschützt.

MS (ESI<sup>+</sup>) 284.5 [M+H<sup>+</sup>]

30 Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on  
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin (273 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-

benzo[1, 4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit Triethylamin (1 ml) versetzt und während 2h auf 50 C erhitzt. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abgenutscht und mit MeOH/EtOH/THF verrührt wurde. Man 5 erhielt auf diese Weise 80 mg reines Produkt.

MS (ESI<sup>+</sup>) 463.5 [M+H<sup>+</sup>]

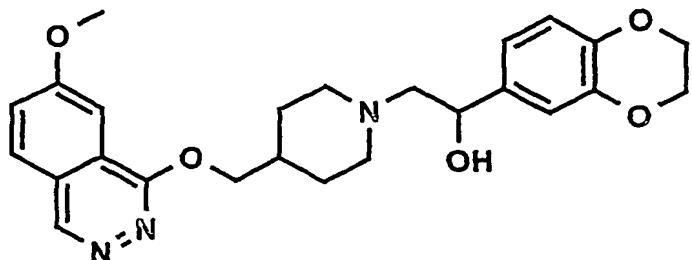
Synthese von (R,S)-6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-10 phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1, 4]oxazin-3-on

Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-phthalazin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1, 4]oxazin-3-on (40 mg) in EtOH (2 ml) und THF (2 ml) wurde mit NaBH<sub>4</sub> (1 15 eq) versetzt und während 2h bei rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO<sub>2</sub> adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH<sub>4</sub>OH) gereinigt. Man erhielt 25 mg reines Produkt.

20 MS (ESI<sup>+</sup>) 465.5 [M+H<sup>+</sup>]

Beispiel 4: (R,S)-1-(2,3-Dihydro-benzo[1, 4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-phthalazin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethanol

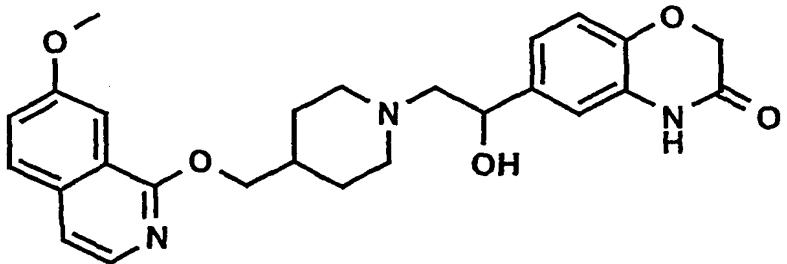
25



Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-phthalazin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und Kaliumcarbonat 5 (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels 10 Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

MS (ESI<sup>+</sup>) 452.5 [M+H<sup>+</sup>]

15 Beispiel 5: 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxymethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on



20 Synthese von 1-Chloro-7-methoxy-isochinolin.

Ein Gemisch aus 7-Methoxy-2H-isochinolin-1-on (6.5 g, 37 mmol, hergestellt analog J. Heterocycl. Chem 1985, 22, 328) und POCl<sub>3</sub> (50ml) wurde während 6h zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss POCl<sub>3</sub> wurde am Rotationsverdampfer 25 abdestilliert und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Organische Phase mit Eiswasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das

Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (hex/EtOAc 3:1) gereinigt.

MS (ESI<sup>+</sup>) 194.5 [M+H<sup>+</sup>]

5

Synthese von 4-(7-Methoxy-isochinolin-1-ylloxymethyl)-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (1075 mg, 5 mmol) in THF (20 ml) wurde 10 mit NaH Dispersion (55%, 240 mg) versetzt und 5 Minuten rühren gelassen. Eine Lösung von 1-Chloro-7-methoxy-isochinolin (965 mg; 5 mmol) in THF wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch während 5h bei 50C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Ether und Wasser 15 verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (hex/EtOAc 3:1) gereinigt. Es wurden 1.16 g (62%) erhalten.

20 MS (ESI<sup>+</sup>) 373.5 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin

Die BOC Gruppe wurde analog Beispiel 1 mit TFA in DCM 25 entschuetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (d, J=5.97 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.91, 1H); 7.43 (d, J=2.52, 1H); 7.24, (dd, J=8.91, 2.52, 1H); 7.08 (d, J=5.97, 1H); 4.32 (d, J=6.51, 2H); 3.88 (s, 3H); 30 3.26-3.24 (m, 2H); 2.88-2.70 (m, 2H); 2.1-2.05 (m, 1H); 2.0-1.9 (m, 2H); 1.60-1.46 (m, 2H)

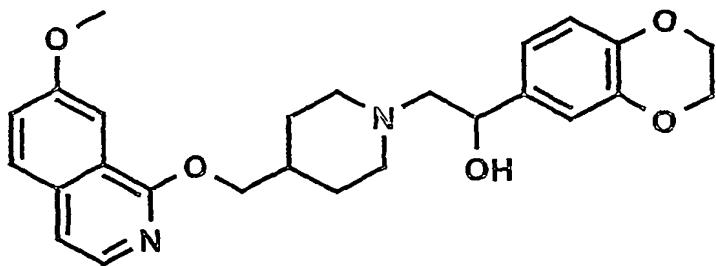
Synthese von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on  
Ein Gemisch aus 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin (272 mg, 1 mmol) und 6-(2-Chloro-acetyl)-4H-  
5 benzo[1,4]oxazin-3-on (225 mg, 1 mmol) in THF (5 ml) wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 eq) versetzt und über Nacht auf 50 C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand mittels Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (EtOAc) gereinigt. Man erhielt auf diese Weise 250 mg (54%)  
10 reines Produkt.

MS (ESI<sup>+</sup>) 462.5 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von 6-{1-Hydroxy-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on  
15 Eine Lösung von 6-{2-[4-(7-Methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-acetyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (200 mg, 0.5 mmol) in EtOH (20 ml) wurde mit NaBH<sub>4</sub> (40 mg) versetzt und während 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf SiO<sub>2</sub> adsorbiert und mittels Chromatographie (DCM/MeOH 9:1 +1% NH<sub>4</sub>OH) gereinigt. Das Produkt wurde aus Ether kristallisiert. Man erhielt 55 mg (28%) reines Produkt.

25 MS (ESI<sup>+</sup>) 464 [M+H<sup>+</sup>]

Beispiel 6: Synthese von 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(7-methoxy-isochinolin-1-yloxy-methyl)-piperidin-1-yl]-ethanol  
30



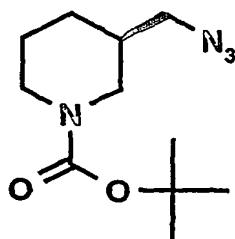
Zu einer Lösung von 7-Methoxy-1-(piperidin-4-ylmethoxy)-isochinolin (100mg, 0.36 mmol) und 6-Oxiranyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin (66 mg; 0.36 mmol) in DMF (1 ml) wurde Lithiumperchlorat (39.2 mg; 0.36 mmol) und Kaliumcarbonat (101.9 mg; 0.73 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 C gerührt, am Hochvakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  (EtOAc) gereinigt. Man erhielt 58.7 mg (35%) als weissen Schaum.

MS (ESI<sup>+</sup>) 451.5 [M+H<sup>+</sup>]

Beispiel 7: 2-{3-{{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl}-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol

20

Synthese von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester



Zu einer Lösung von (3R)-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (2g, 9.29 mmol hergestellt analog *Tetrahedron Lett* 2002, 43, 8917 und *Gazz. Chim. Ital.* 1972, 102, 189.) in DCM (30 mL) wurden bei 0C,

5 Triethylamin (2.6mL, 18.6mmol), und dann Methansulfonylchlorid (0.8mL, 10.3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Gesättigte NaHCO<sub>3</sub> Lösung (20mL) und DCM (30mL) wurden zugegeben. Die zwei Phasen wurden

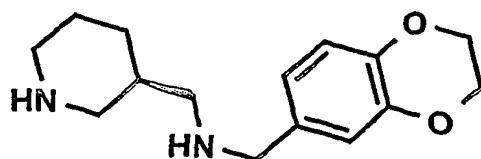
10 getrennt und die organische Phase mit Sole (20mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde schnell über Silica filtriert (AcOEt/Hex 1:1). Das Rohprodukt wurde in DMF (40 ml) aufgenommen und mit Natriumazid (1.2 g, 18.4 mmol) versetzt. Das

15 Reaktionsgemisch wurde während 5h bei 80°C gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt und mit Ether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Es

20 konnten 2.16g (9 mmol) als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 241.4 [M+H<sup>+</sup>]

Synthese von (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-  
25 methyl)-piperidin-3-ylmethylamin



Eine Lösung von 3-Azidomethyl-piperidin-1-carbonsäure  
30 tert-butyl ester (2.16 g, 9 mmol) in THF (60mL) und

Wasser (1mL) wurde mit polymergebundenem Triphenylphosphin (6.3 g, 3.6 mmol/g) versetzt. Das Gemisch wurde während 4 Tagen bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und in 5 Methanol (35ml) aufgenommen. 1,4-Benzodioxan-6-carboxaldehyde (1.48 g, 9 mmol) und 3A MS (9.6g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Natriumborhydrid (1.2g, 31.7 mmol) zugegeben wurde. Das Gemisch wurde für weitere 10 16h bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und in Wasser (100ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2\*200ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an  $SiO_2$  (DCM-MeOH 19-1) 15 gereinigt. Es wurden 2.2 g Produkt als Oel erhalten. Dieses Oel wurde in TFA (10 ml) aufgenommen und während 1 h gerührt. Das Gemisch wurde eingeengt, in wässriger Ammoniaklösung aufgenommen und mit DCM (2\*30ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über 20  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Es konnten 1.44g (5.53 mmol) Produkt als Oel isoliert werden.

MS (EI) m/z : 263.0 [M+H<sup>+</sup>]

25 Synthese von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon  
(Synthesis 2002, 83)

Eine Lösung aus 3-Bromchinolin (10.4 g, 50 mmol) in conc.  $H_2SO_4$  (50 ml) wurde bei Raumtemperatur mit NBS (10.7g, 60 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das 30 Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit wässriger Ammoniaklösung basisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an

$\text{SiO}_2$  (DCM/hex 6:4, DCM, EtOAc) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 8g (56%) 3,5-Dibromochinolin als weisse Kristalle.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.91 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H); 8.80 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H); 8.07 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H); 7.88 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H); 7.60 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H);

MS (ESI+) m/z 285/287/289 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

10

Dieses Dibromid (2 mmol) wurde durch Reaktion mit Natriummethylat (4 mmol) in HMPT (8 ml) (Tetrahedron 2002, 58, 1125) gelöst und im Mikrowellenofen während 2 min auf 90 C erhitzt. Diese Prozedur wurde 6mal wiederholt. Das vereinte Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen, mit Ether extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  (hex/EtOAc 4:1) gereinigt. Man erhielt 2.78 g (67%) 5-Bromo-3-methoxychinolin.

20

Dieses 5-Bromo-3-methoxychinolin wurde zu 1-(3-Methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon umgesetzt wie in der Literatur (WO 0208224) beschrieben.

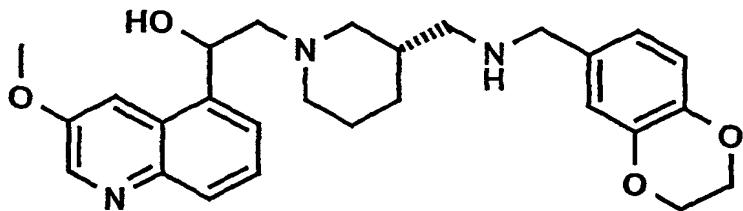
25 1-(3-Methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon (500 mg, 2.5 mmol) in AcOH (10 ml) wurde mit  $\text{Br}_2$  (1eq) und HBr (33% in AcOH) versetzt. Das Gemisch wurde während 2h bei rt gerührt. Laut MS bildete sich ein Gemisch aus mono- und dibromierten Produkt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Organische Phasen mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeengt. Die Produkte wurden mittels Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  (hex/EtOAc 2:1) getrennt. Man

erhielt 225 mg 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.65 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H); 8.13 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.64 (t, J=7.8 Hz, 1H); 4.65 (s, 2H); 4.01 (s, 3H).

MS (ESI+) m/z 280/282 [M+H<sup>+</sup>]

10 Synthese von (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ylmethyl)-amino]-methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol



15

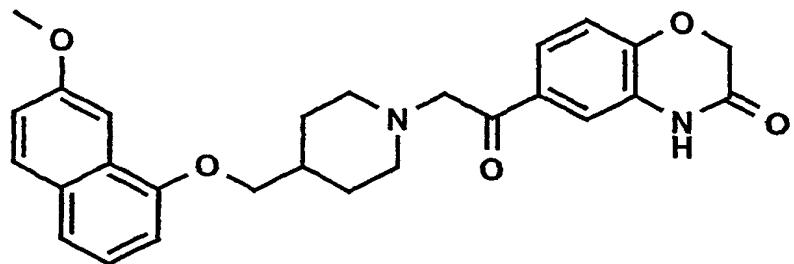
Eine Lösung von 2-Bromo-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanon (0.113 g, 0.4 mmol) und (R)-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-ylmethyl-amin (0.106 g, 0.4 mmol) in THF (3mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand in Methanol (2mL) aufgenommen. Nachdem auf 0°C gekühlt worden war, wurde NaBH<sub>4</sub> (0.031g, 0.8 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während einer Stunde bei 0°C gerührt. Es wurde Wasser (3 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie (DCM-MeOH 9-1 1% NH<sub>4</sub>OH) gereinigt. Man erhielt (1-RS)-2-(3(S)-{[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-

methyl}-piperidin-1-yl)-1-(3-methoxy-chinolin-5-yl)-ethanol (0.097g, 0.21 mmol).

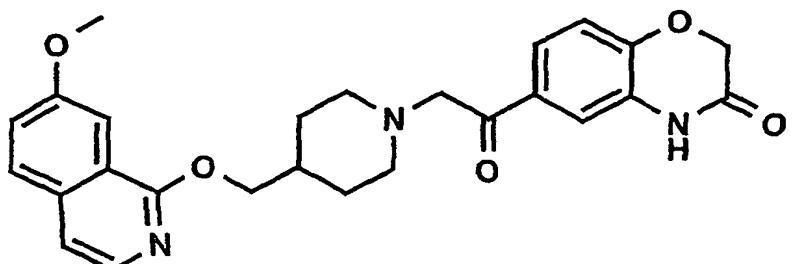
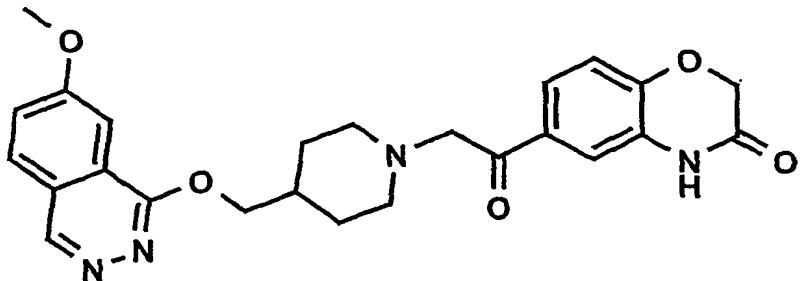
MS (EI) m/z: 464.5 [M+H<sup>+</sup>]

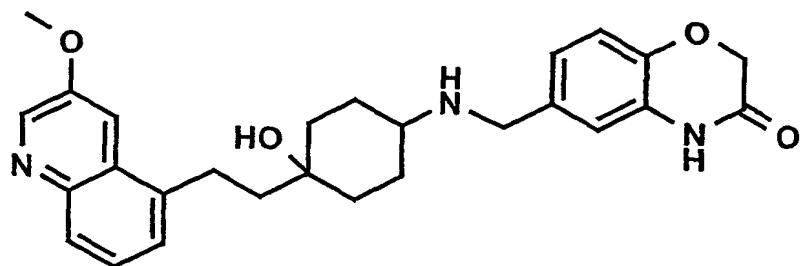
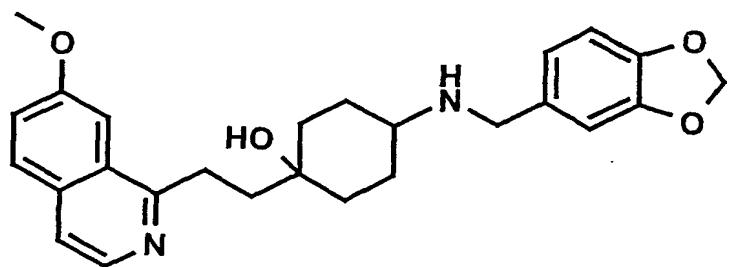
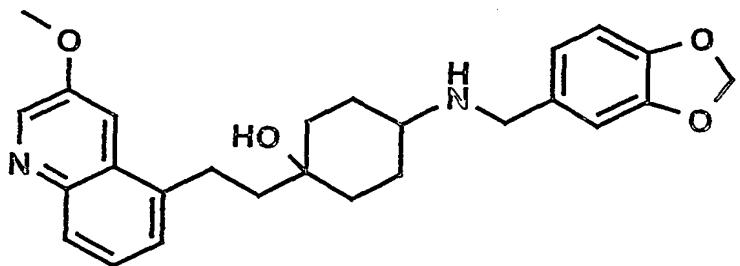
5

Die folgenden Beispiele wurden analog zu den oben beschriebenen hergestellt:



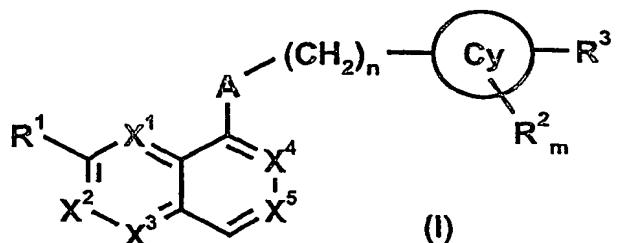
10





## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I):



5

wobei

A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, eine NH, eine Alkylen-, eine Alkenylen-, eine Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

10  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  und  $X^5$  unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel  $CH$  oder  $CR^4$  sind,

15

Cy eine Cycloalkylen-, eine Heterocycloalkylen-, eine Arylen- oder eine Heteroarylengruppe ist.

20

$R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Amino-, eine Thiol-, eine Alkyl-, eine Heteroalkyl-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyloxy-, eine Cyloalkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Alkylcycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Cycloalkyloxy-, eine Alkylcycloalkyloxy-, eine Heterocycloalkyloxy oder eine Heteroalkylcycloalkyloxygruppe ist,

25

die Reste  $R^2$  unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, oder zwei der Reste  $R^2$  zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

$R^3$  ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

$R^4$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

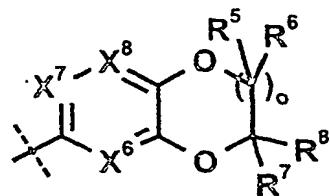
20 n gleich 0, 1 oder 2 ist und

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

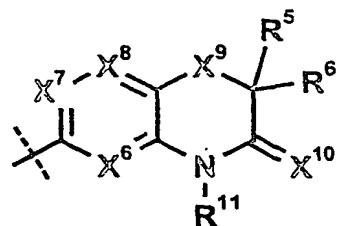
25 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2N(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ,  $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})CH_2$ ,  $CH_2O$ ,  $OCH_2$ ,  $CH_2S$ ,  $SCH_2$ ,  $CH_2CH(OH)$ ,  $CH(OH)$ ,  $CH(OH)CH_2$ ,  $NHCO$ ,  $CONH$ ,  $C(=O)CH_2$  oder  $CH_2C(=O)$  ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei drei, vier oder fünf der Gruppen  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  und  $X^5$ , CH-Gruppen sind.
- 5 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy- oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkyloxygruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.
- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei  $R^1$  eine Methoxygruppe ist.
- 15 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei  $R^2$  eine Hydroxy-, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkyl- oder eine  $C_6$ - $C_{12}$ -Heteroaralkylgruppe ist.
- 20 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei  $R^3$  eine Heteroalkylcycloalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 25 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $-B-Y$  ist, wobei B eine Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- oder eine Heteroalkylengruppe ist und Y eine Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Heteroaralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl- oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe ist.
- 30 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist,

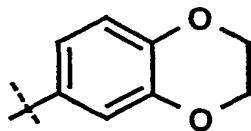


oder

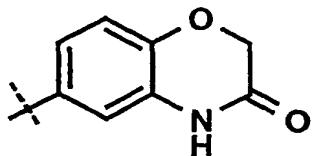


wobei  $X^6$ ,  $X^7$  und  $X^8$  unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel  $CR^9$  sind,  $X^9$  und  $X^{10}$  unabhängig voneinander Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Gruppen der Formel  $NR^{10}$  sind,  $\alpha$  gleich 0, 1 oder 2 ist,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome, Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind und  $R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen sind.

10. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei Y eine der folgenden Strukturen aufweist:



oder



15

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Linker  $-A-(CH_2)_n-$  eine Kettenlänge von 2 oder 3 Atomen aufweist.

20

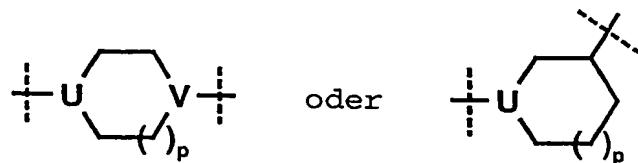
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei  $R^4$  ein Fluor- oder ein Chloratom oder eine  $C_1-C_4$ -Alkyloxy-, oder eine  $C_3-C_6$ -Dialkylaminomethylgruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome dieser Gruppen durch Fluoratome ersetzt sein können.

25

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine Cycloalkylen- oder eine Heterocycloalkylengruppe mit ein oder zwei Ringen und 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen ist.

5

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei Cy eine der folgenden Strukturen aufweist,



wobei U ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH oder COH ist und V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und p gleich 0 oder 1 ist.

10

15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 14 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.

15

20. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D405/14 C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/10842 A (DAI MINGSHI ; VOS TRICIA J (US); MAGUIRE MARTIN P (US); MILLENNIUM PHA) 15 February 2001 (2001-02-15) page 122; compound IV -----	1-7,11, 12,15
X	WO 99/48461 A (US ARMY) 30 September 1999 (1999-09-30) Seite 16, Zeile 13-16 page 5, line 1 - line 28; claims 8-12 -----	1-8, 12-16
A	WO 99/01442 A (POYSER JEFFREY PHILIP ; TIMMS DAVID (GB); TELFORD BERWICK (GB); ZENECA) 14 January 1999 (1999-01-14) the whole document -----	1-8, 12-16
X	US 5 747 502 A (NAKANISHI TAKESHI ET AL) 5 May 1998 (1998-05-05) column 3, line 15 - line 28; example 5 -----	1,3-6,8, 11,12,15
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 July 2004

Date of mailing of the international search report

28.10.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003306

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 737 670 A (ADIR) 16 October 1996 (1996-10-16) Seite 10, Zeile 45-56 (Verbindungen III-I) mit den Definitionen auf Seite 4 page 47, line 36 -----	1-6,12, 13,15
X	EP 0 486 022 A (EISAI CO LTD) 20 May 1992 (1992-05-20) claims 1,20; example 48 -----	1-6,12, 15
X	US 5 250 544 A (LAVIELLE GILBERT ET AL) 5 October 1993 (1993-10-05) claims 1,5; examples 13-18 -----	1-8, 12-15
X	EP 0 264 883 A (BANYU PHARMA CO LTD) 27 April 1988 (1988-04-27) claims 1-10; examples 61,69 -----	1-7,11, 14,15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0110, no. 29 (P-540), 28 January 1987 (1987-01-28) & JP 61 200544 A (TOYO INK MFG CO LTD), 5 September 1986 (1986-09-05) abstract; claim 1; example 2 -----	1-8,11, 15
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WEI, WAN-GUO ET AL: "A practical procedure for multisubstituted beta-naphthols and their derivatives" XP002289934 retrieved from STN Database accession no. 2003:598497 RN 606926-34-5 abstract & TETRAHEDRON, 59(34), 6621-6625 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2003, -----	1-5
X	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HARAYAMA, TAKASHI ET AL: "Novel synthesis of naphthobenzazepines from N- bromobenzylnaphthylamines by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd" XP002289935 retrieved from STN Database accession no. 2003:513206 RN 610788-53-9, 610788-64-2 abstract & SYNLETT, (8), 1141-1144 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2003, -----	1-5

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/003306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGY, PETER I. ET AL: "Theoretical and Experimental Study on Ion-Pair Formation and Partitioning of Organic Salts in Octanol/Water and Dichloromethane/Water Systems" XP002289936 retrieved from STN Database accession no. 2000:428859 RN 273720-44-8 abstract &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 122(28), 6583-6593 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 2000,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOEHRLE, H. ET AL: "1,2,3,4-Tetrahydroquinolines as substrates for Mannich compounds" XP002289937 retrieved from STN Database accession no. 1998:474386 RN 211802-69-6 abstract &amp; ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, B: CHEMICAL SCIENCES, 53(7), 742-752 CODEN: ZNBSEN; ISSN: 0932-0776, 1998,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MATHE-ALLAINMAT, MONIQUE ET AL: "Synthesis of 2-Amido-2,3-dihydro-1H-phenalene Derivatives as New Conformationally Restricted Ligands for Melatonin Receptors" XP002289938 retrieved from STN Database accession no. 1996:422517 RN 179041-65-7 abstract &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 39(16), 3089-3095 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1996,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-5
X		1-5
X		1-5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003306

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          IWASAKI, TAMEO ET AL: "Novel Selective PDE          IV Inhibitors as Antiasthmatic Agents.          Synthesis and Biological Activities of a          Series of 1-Aryl-2,3-          bis(hydroxymethyl)naphthalene Lignans"          XP002289939          retrieved from STN          Database accession no. 1996:353917          Formula I          abstract          &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY ,          39(14), 2696-2704 CODEN: JMCMAR; ISSN:          0022-2623, 1996,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          ZHANG, YONGMIN ET AL: "Organic reactions          in chiral micelles. 7. The structural          effects on the asymmetric oxidation of          prochiral sulfides in chiral micelles"          XP002289940          retrieved from STN          Database accession no. 1991:42166          RN 131343-09-4          abstract          &amp; CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY , (1),          89-96 CODEN: CJOCEV; ISSN: 1001-604X,          1990,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          SMIDRKAL, JAN: "Synthesis of fagaronine"          XP002289941          retrieved from STN          Database accession no. 1989:614775          Compound III          abstract          &amp; COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL          COMMUNICATIONS , 53(12), 3184-92 CODEN:          CCCCCAK; ISSN: 0010-0765, 1988,</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/003306

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          FLEISCHHACKER, W. ET AL: "Heterocyclic          fused naphthalene systems from thebaine.          1"          XP002289942          retrieved from STN          Database accession no. 1983:422266          RN 86165-56-2P, 86165-61-9, 86165-65-3          abstract          &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, (5),          844-51 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041,          1983,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          BUDZIKIEWICZ, HERBERT ET AL: "Vincetene, a          benzopyrroloisoquinoline alkaloid, from          Cynanchum vincetoxicum (L.) Pers.          (Asclepiadaceae)"          XP002289943          retrieved from STN          Database accession no. 1980:22659          RN 72154-22-4, 72154-20-2, 72154-25-7          abstract          &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, (8),          1212-31 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041,          1979,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          FROST, DAVID A. ET AL: "Naturally          occurring compounds related to          phenalenone. V. Synthetic approaches to          structures based on 8,9-dihydro-8,8,9-          trimethylphenaleno[1,2-b]furan-7-one"          XP002289944          retrieved from STN          Database accession no. 1974:36931          RN 51386-20-0          abstract          &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN          TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC          CHEMISTRY (1972-1999), (19), 2159-69          CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1973,</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/003306

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          JORGENSEN, EUGENE C. ET AL: "Thyroxine          analogs. 20. Substituted 1- and          2-naphthyl ethers of 3,5-diiodotyrosine"          XP002289945          retrieved from STN          Database accession no. 1972:42112          RN 35152-95-5, 35153-04-9          abstract          &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY ,          14(11), 1023-6 CODEN: JMCMAR; ISSN:          0022-2623, 1971,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          KASTURI, TIRUMALAI R. ET AL: "Reactions of          tetrahalo-1,2-benzoquinones. III.          Reaction of tetrachloro-1,2-benzoquinone          with tetrалones and naphthols: pathway to          the condensates"          XP002289946          retrieved from STN          Database accession no. 1970:425160          RN 27346-37-8          abstract          &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY          [SECTION] C: ORGANIC , (9), 1257-9 CODEN:          JS00AX; ISSN: 0022-4952, 1970,</p> <p>-----</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US;          HARADA, R. ET AL: "Structure of          pristimerin, a quinonoid triterpene"          XP002289947          retrieved from STN          Database accession no. 1963:40179          RN 1906-20-3, 1906-21-4, 88688-15-7          abstract          &amp; TETRAHEDRON LETTERS 603-7 CODEN:          TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1962,</p> <p>-----</p>	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/EP2004/003306**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

## 1. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1 to X5 stand for CH or CR4 (naphthyl derivatives).

## 2. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X4 or X5 or X2 stands for nitrogen (isoquinoline derivatives).

## 3. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1 or X3 stands for nitrogen (quinoline derivatives).

## 4. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X4 and X5 stand for nitrogen (phthalazine derivatives).

## 5. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X3 and X4 or X1 and X5 stand for nitrogen.

## 6. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2 and X4 stand for nitrogen.

## 7. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1 and X4 or X3 and X5 stand for nitrogen.

## 8. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2 and X5 stand for nitrogen.

## 9. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2 and X3 stand for nitrogen.

## 10. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1 and X3 stand for nitrogen.

## 11. Claims 1-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1 and X2 stand for nitrogen.

## 12. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X3, X4 and X5 or X1, X4 and X5 stand for nitrogen.

## 13. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2, X4 and X5 stand for nitrogen.

## 14. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2, X3 and X4 stand for nitrogen.

## 15. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X3 and X4 or X1, X3 and X5 stand for nitrogen.

## 16. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2 and X4 stand for nitrogen.

## 17. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2, X3 and X5 stand for nitrogen.

## 18. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2 and X5 stand for nitrogen.

## 19. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2 and X3 stand for nitrogen.

## 20. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X2, X3, X4 and X5 stand for nitrogen.

## 21. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X3, X4 and X5 stand for nitrogen.

## 22. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2, X4 and X5 stand for nitrogen.

## 23. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2, X3 and X4 stand for nitrogen.

## 24. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2, X3 and X5 stand for nitrogen.

## 25. Claims 1, 2, 4-16 (in part)

Compounds etc. as per formula (I) in which X1, X2, X3, X4 and X5 stand for nitrogen.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003306

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0110842	A 15-02-2001		AU 6621600 A BR 0012984 A CA 2381008 A1 EP 1204645 A2 JP 2003528810 T MX PA02001160 A WO 0110842 A2 US 2004082779 A1 US 6699873 B1	05-03-2001 16-07-2002 15-02-2001 15-05-2002 30-09-2003 02-07-2002 15-02-2001 29-04-2004 02-03-2004
WO 9948461	A 30-09-1999		AU 3012699 A CA 2325689 A1 EP 1066035 A2 GB 2333454 A ,B JP 2002507557 T WO 9948461 A2 US 6268383 B1 US 2002169153 A1	18-10-1999 30-09-1999 10-01-2001 28-07-1999 12-03-2002 30-09-1999 31-07-2001 14-11-2002
WO 9901442	A 14-01-1999		WO 9901442 A1	14-01-1999
US 5747502	A 05-05-1998		JP 2528370 B2 JP 3184916 A JP 4173789 A JP 5148239 A AU 629436 B2 AU 6794590 A CA 2032092 A1 DE 69007439 D1 DE 69007439 T2 EP 0432630 A2 KR 159934 B1 AU 640831 B2 AU 8697991 A CA 2054569 A1 CN 1061964 A ,B CS 9103385 A3 DE 69131037 D1 DE 69131037 T2 EP 0487930 A1 ES 2129023 T3 HU 60248 A2 JP 2524314 B2 JP 7258218 A JP 2748061 B2 JP 5208959 A JP 2930199 B2 JP 9216871 A KR 199299 B1 RU 2073674 C1	28-08-1996 12-08-1991 22-06-1992 15-06-1993 01-10-1992 20-06-1991 14-06-1991 21-04-1994 14-07-1994 19-06-1991 01-12-1998 02-09-1993 14-05-1992 08-05-1992 17-06-1992 13-05-1992 29-04-1999 15-07-1999 03-06-1992 01-06-1999 28-08-1992 14-08-1996 09-10-1995 06-05-1998 20-08-1993 03-08-1999 19-08-1997 15-06-1999 20-02-1997
EP 0737670	A 16-10-1996		FR 2732964 A1 AT 182325 T AU 704261 B2 AU 5062896 A CA 2174034 A1 CN 1139666 A ,B DE 69603309 D1	18-10-1996 15-08-1999 15-04-1999 24-10-1996 15-10-1996 08-01-1997 26-08-1999

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003306

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0737670	A		DE 69603309 T2 DK 737670 T3 EP 0737670 A1 ES 2136947 T3 GR 3030880 T3 JP 8291121 A NO 961456 A NZ 286359 A US 5712312 A US 5849781 A ZA 9602938 A	10-02-2000 20-03-2000 16-10-1996 01-12-1999 30-11-1999 05-11-1996 15-10-1996 24-10-1997 27-01-1998 15-12-1998 17-10-1996
EP 0486022	A	20-05-1992	AT 133936 T CA 2055630 A1 DE 69116988 D1 DE 69116988 T2 DK 486022 T3 EP 0486022 A2 ES 2082909 T3 GR 3018932 T3 JP 3107613 B2 JP 5004939 A US 5319139 A US 5262565 A US 5237091 A	15-02-1996 17-05-1992 21-03-1996 17-10-1996 11-03-1996 20-05-1992 01-04-1996 31-05-1996 13-11-2000 14-01-1993 07-06-1994 16-11-1993 17-08-1993
US 5250544	A	05-10-1993	FR 2664592 A1 AU 635851 B2 AU 8025191 A CA 2046495 A1 EP 0466585 A1 IE 912409 A1 JP 2077691 C JP 4230362 A JP 7113013 B NZ 238884 A OA 9378 A PT 98266 A US 5278185 A US 5292761 A US 5240942 A US 5242933 A US 5260317 A ZA 9105326 A	17-01-1992 01-04-1993 16-01-1992 11-01-1992 15-01-1992 15-01-1992 09-08-1996 19-08-1992 06-12-1995 23-12-1993 15-09-1992 29-05-1992 11-01-1994 08-03-1994 31-08-1993 07-09-1993 09-11-1993 27-05-1992
EP 0264883	A	27-04-1988	EP 0264883 A2 US 4839353 A JP 1131157 A	27-04-1988 13-06-1989 24-05-1989
JP 61200544	A	05-09-1986	NONE	

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D405/14 C07D405/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/10842 A (DAI MINGSHI ; VOS TRICIA J (US); MAGUIRE MARTIN P (US); MILLENNIUM PHA) 15. Februar 2001 (2001-02-15) Seite 122; compound IV	1-7, 11, 12, 15
X	WO 99/48461 A (US ARMY) 30. September 1999 (1999-09-30) Seite 16, Zeile 13-16 Seite 5, Zeile 1 - Zeile 28; Ansprüche 8-12	1-8, 12-16
A	WO 99/01442 A (POYSER JEFFREY PHILIP ; TIMMS DAVID (GB); TELFORD BERWICK (GB); ZENECA) 14. Januar 1999 (1999-01-14) das ganze Dokument	1-8, 12-16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
26. Juli 2004	28. 10. 2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 747 502 A (NAKANISHI TAKESHI ET AL) 5. Mai 1998 (1998-05-05) Spalte 3, Zeile 15 - Zeile 28; Beispiel 5 -----	1, 3-6, 8, 11, 12, 15
X	EP 0 737 670 A (ADIR) 16. Oktober 1996 (1996-10-16) Seite 10, Zeile 45-56 (Verbindungen III-I) mit den Definitionen auf Seite 4 Seite 47, Zeile 36 -----	1-6, 12, 13, 15
X	EP 0 486 022 A (EISAI CO LTD) 20. Mai 1992 (1992-05-20) Ansprüche 1,20; Beispiel 48 -----	1-6, 12, 15
X	US 5 250 544 A (LAVIELLE GILBERT ET AL) 5. Oktober 1993 (1993-10-05) Ansprüche 1,5; Beispiele 13-18 -----	1-8, 12-15
X	EP 0 264 883 A (BANYU PHARMA CO LTD) 27. April 1988 (1988-04-27) Ansprüche 1-10; Beispiele 61, 69 -----	1-7, 11, 14, 15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 0110, Nr. 29 (P-540), 28. Januar 1987 (1987-01-28) & JP 61 200544 A (TOYO INK MFG CO LTD), 5. September 1986 (1986-09-05) Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiel 2 -----	1-8, 11, 15
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WEI, WAN-GUO ET AL: "A practical procedure for multi-substituted beta.-naphthols and their derivatives" XP002289934 gefunden im STN Database accession no. 2003:598497 RN 606926-34-5 Zusammenfassung & TETRAHEDRON, 59(34), 6621-6625 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 2003, -----	1-5
		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HARAYAMA, TAKASHI ET AL: "Novel synthesis of naphthobenzazepines from N- bromobenzyl naphthylamines by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd" XP002289935 gefunden im STN Database accession no. 2003:513206 RN 610788-53-9, 610788-64-2 Zusammenfassung &amp; SYNLETT, (8), 1141-1144 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2003,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGY, PETER I. ET AL: "Theoretical and Experimental Study on Ion-Pair Formation and Partitioning of Organic Salts in Octanol/Water and Dichloromethane/Water Systems" XP002289936 gefunden im STN Database accession no. 2000:428859 RN 273720-44-8 Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 122(28), 6583-6593 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 2000,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOEHRLE, H. ET AL: "1,2,3,4-Tetrahydroquinolines as substrates for Mannich compounds" XP002289937 gefunden im STN Database accession no. 1998:474386 RN 211802-69-6 Zusammenfassung &amp; ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, B: CHEMICAL SCIENCES, 53(7), 742-752 CODEN: ZNBSEN; ISSN: 0932-0776, 1998,</p> <p>-----</p>	1-5
X		1-5
X		1-5

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MATHE-ALLAINMAT, MONIQUE ET AL: "Synthesis of 2-Amido-2,3-dihydro-1H-phenalene Derivatives as New Conformationally Restricted Ligands for Melatonin Receptors" XP002289938 gefunden im STN Database accession no. 1996:422517 RN 179041-65-7 Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 39(16), 3089-3095 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1996,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IWASAKI, TAMEO ET AL: "Novel Selective PDE IV Inhibitors as Antiasthmatic Agents. Synthesis and Biological Activities of a Series of 1-Aryl-2,3- bis(hydroxymethyl)naphthalene Lignans" XP002289939 gefunden im STN Database accession no. 1996:353917 Formula I Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 39(14), 2696-2704 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1996,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, YONGMIN ET AL: "Organic reactions in chiral micelles. 7. The structural effects on the asymmetric oxidation of prochiral sulfides in chiral micelles" XP002289940 gefunden im STN Database accession no. 1991:42166 RN 131343-09-4 Zusammenfassung &amp; CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY , (1), 89-96 CODEN: CJOCEV; ISSN: 1001-604X, 1990,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-5
X		1-5
X		1-5

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online!'            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            SMIDRKAL, JAN: "Synthesis of fagaronine"            XP002289941            gefunden im STN            Database accession no. 1989:614775            Compound III            Zusammenfassung            &amp; COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL            COMMUNICATIONS, 53(12), 3184-92 CODEN:            CCCCNAK; ISSN: 0010-0765, 1988,</p> <hr/>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online!'            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            FLEISCHHACKER, W. ET AL: "Heterocyclic            fused naphthalene systems from thebaine.            1"            XP002289942            gefunden im STN            Database accession no. 1983:422266            RN 86165-56-2P, 86165-61-9, 86165-65-3            Zusammenfassung            &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, (5),            844-51 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041,            1983,</p> <hr/>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online!'            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BUDZIKIEWICZ, HERBERT ET AL: "Vincetene, a            benzopyrroloisoquinoline alkaloid, from            Cynanchum vincetoxicum (L.) Pers.            (Asclepiadaceae)"            XP002289943            gefunden im STN            Database accession no. 1980:22659            RN 72154-22-4, 72154-20-2, 72154-25-7            Zusammenfassung            &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, (8),            1212-31 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041,            1979,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-5

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SMIDRKAL, JAN: "Synthesis of fagaronine" XP002289941 gefunden im STN Database accession no. 1989:614775 Compound III Zusammenfassung &amp; COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS , 53(12), 3184-92 CODEN: CCCAK; ISSN: 0010-0765, 1988,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FLEISCHACKER, W. ET AL: "Heterocyclic fused naphthalene systems from thebaine. 1" XP002289942 gefunden im STN Database accession no. 1983:422266 RN 86165-56-2P, 86165-61-9, 86165-65-3 Zusammenfassung &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE , (5), 844-51 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041, 1983,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BUDZIKIEWICZ, HERBERT ET AL: "Vincetene, a benzopyrroloisoquinoline alkaloid, from Cynanchum vincetoxicum (L.) Pers. (Asclepiadaceae)" XP002289943 gefunden im STN Database accession no. 1980:22659 RN 72154-22-4, 72154-20-2, 72154-25-7 Zusammenfassung &amp; LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE , (8), 1212-31 CODEN: LACHDL; ISSN: 0170-2041, 1979,</p> <p>-----</p>	1-5
X		1-5
X		1-5

-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FROST, DAVID A. ET AL: "Naturally occurring compounds related to phenalenone. V. Synthetic approaches to structures based on 8,9-dihydro-8,8,9- trimethylphenaleno'1,2-b!furan-7-one" XP002289944 gefunden im STN Database accession no. 1974:36931 RN 51386-20-0 Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999), (19), 2159-69 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1973,</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JORGENSEN, EUGENE C. ET AL: "Thyroxine analogs. 20. Substituted 1- and 2-naphthyl ethers of 3,5-diiodotyrosine" XP002289945 gefunden im STN Database accession no. 1972:42112 RN 35152-95-5, 35153-04-9 Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 14(11), 1023-6 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1971,</p>	1-5
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KASTURI, TIRUMALAI R. ET AL: "Reactions of tetrahalo-1,2-benzoquinones. III. Reaction of tetrachloro-1,2-benzoquinone with tetalones and naphthols: pathway to the condensates" XP002289946 gefunden im STN Database accession no. 1970:425160 RN 27346-37-8 Zusammenfassung &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY 'SECTION! C: ORGANIC , (9), 1257-9 CODEN: JSOOAX; ISSN: 0022-4952, 1970,</p>	1-5
		-/-

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HARADA, R. ET AL: "Structure of pristimerin, a quinonoid triterpene" XP002289947 gefunden im STN Database accession no. 1963:40179 RN 1906-20-3, 1906-21-4, 88688-15-7 Zusammenfassung &amp; TETRAHEDRON LETTERS 603-7 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1962,</p>	1-5

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003306**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1-16 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1 bis X5 CH oder CR4 bedeutet (Naphthylderivate)

## 2. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X4 oder X5 oder X2 Stickstoff bedeutet (Isochinolinderivate).

## 3. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1 oder X3 Stickstoff bedeutet (Chinolinderivate).

## 4. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X4 und X5 Stickstoff bedeuten (Phthalazinderivate).

## 5. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X3 und X4 oder X1 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 6. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2 und X4 Stickstoff bedeuten.

## 7. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1 und X4 oder X3 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 8. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 9. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2 und X3 Stickstoff bedeuten.

## 10. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1 und X3 Stickstoff bedeuten.

## 11. Ansprüche: 1-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1 und X2 Stickstoff bedeuten.

## 12. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X3, X4 und X5 oder X1, X4 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 13. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2, X4 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 14. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2, X3 und X4 Stickstoff bedeuten.

## 15. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X3, und X4 oder X1, X3 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 16. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2 und X4 Stickstoff bedeuten.

## 17. Ansprüche: 1,2, 4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2, X3 und X5 Stickstoff bedeuten.

## 18. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2 und X5 Stickstoff bedeuten.

19. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2 und X3 Stickstoff bedeuten.

20. Ansprüche: 1,2, 4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X2, X3, X4, und X5 Stickstoff bedeuten.

21. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X3, X4, und X5 Stickstoff bedeuten.

22. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2, X4 und X5 Stickstoff bedeuten.

23. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2, X3 und X4 Stickstoff bedeuten.

24. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2, X3 und X5 Stickstoff bedeuten.

25. Ansprüche: 1,2,4-16 (teilweise)

Verbindungen usw. gemäss Formel (I) worin X1, X2, X3, X4 und X5 Stickstoff bedeuten.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationales Rechtsschutzzeichen

PCT/EP2004/003306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0110842	A	15-02-2001		AU 6621600 A BR 0012984 A CA 2381008 A1 EP 1204645 A2 JP 2003528810 T MX PA02001160 A WO 0110842 A2 US 2004082779 A1 US 6699873 B1	05-03-2001 16-07-2002 15-02-2001 15-05-2002 30-09-2003 02-07-2002 15-02-2001 29-04-2004 02-03-2004
WO 9948461	A	30-09-1999		AU 3012699 A CA 2325689 A1 EP 1066035 A2 GB 2333454 A ,B JP 2002507557 T WO 9948461 A2 US 6268383 B1 US 2002169153 A1	18-10-1999 30-09-1999 10-01-2001 28-07-1999 12-03-2002 30-09-1999 31-07-2001 14-11-2002
WO 9901442	A	14-01-1999	WO	9901442 A1	14-01-1999
US 5747502	A	05-05-1998		JP 2528370 B2 JP 3184916 A JP 4173789 A JP 5148239 A AU 629436 B2 AU 6794590 A CA 2032092 A1 DE 69007439 D1 DE 69007439 T2 EP 0432630 A2 KR 159934 B1 AU 640831 B2 AU 8697991 A CA 2054569 A1 CN 1061964 A ,B CS 9103385 A3 DE 69131037 D1 DE 69131037 T2 EP 0487930 A1 ES 2129023 T3 HU 60248 A2 JP 2524314 B2 JP 7258218 A JP 2748061 B2 JP 5208959 A JP 2930199 B2 JP 9216871 A KR 199299 B1 RU 2073674 C1	28-08-1996 12-08-1991 22-06-1992 15-06-1993 01-10-1992 20-06-1991 14-06-1991 21-04-1994 14-07-1994 19-06-1991 01-12-1998 02-09-1993 14-05-1992 08-05-1992 17-06-1992 13-05-1992 29-04-1999 15-07-1999 03-06-1992 01-06-1999 28-08-1992 14-08-1996 09-10-1995 06-05-1998 20-08-1993 03-08-1999 19-08-1997 15-06-1999 20-02-1997
EP 0737670	A	16-10-1996		FR 2732964 A1 AT 182325 T AU 704261 B2 AU 5062896 A CA 2174034 A1 CN 1139666 A ,B DE 69603309 D1	18-10-1996 15-08-1999 15-04-1999 24-10-1996 15-10-1996 08-01-1997 26-08-1999

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Recherchenbericht

PCT/EP2004/003306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0737670	A		DE 69603309 T2 DK 737670 T3 EP 0737670 A1 ES 2136947 T3 GR 3030880 T3 JP 8291121 A NO 961456 A NZ 286359 A US 5712312 A US 5849781 A ZA 9602938 A	10-02-2000 20-03-2000 16-10-1996 01-12-1999 30-11-1999 05-11-1996 15-10-1996 24-10-1997 27-01-1998 15-12-1998 17-10-1996
EP 0486022	A	20-05-1992	AT 133936 T CA 2055630 A1 DE 69116988 D1 DE 69116988 T2 DK 486022 T3 EP 0486022 A2 ES 2082909 T3 GR 3018932 T3 JP 3107613 B2 JP 5004939 A US 5319139 A US 5262565 A US 5237091 A	15-02-1996 17-05-1992 21-03-1996 17-10-1996 11-03-1996 20-05-1992 01-04-1996 31-05-1996 13-11-2000 14-01-1993 07-06-1994 16-11-1993 17-08-1993
US 5250544	A	05-10-1993	FR 2664592 A1 AU 635851 B2 AU 8025191 A CA 2046495 A1 EP 0466585 A1 IE 912409 A1 JP 2077691 C JP 4230362 A JP 7113013 B NZ 238884 A OA 9378 A PT 98266 A US 5278185 A US 5292761 A US 5240942 A US 5242933 A US 5260317 A ZA 9105326 A	17-01-1992 01-04-1993 16-01-1992 11-01-1992 15-01-1992 15-01-1992 09-08-1996 19-08-1992 06-12-1995 23-12-1993 15-09-1992 29-05-1992 11-01-1994 08-03-1994 31-08-1993 07-09-1993 09-11-1993 27-05-1992
EP 0264883	A	27-04-1988	EP 0264883 A2 US 4839353 A JP 1131157 A	27-04-1988 13-06-1989 24-05-1989
JP 61200544	A	05-09-1986	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**